

氏名	田 中 基 晴		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第3754号		
学位授与年月日	平成12年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者		
学 位 論 文 名	Prevalence of TT Virus in Patients with Fulminant Hepatic Failure in Japan (劇症肝炎患者におけるTTウイルスの関与について)		
論文審査委員	主 査 教 授 大谷 周造	副主査 教 授 小倉 壽	
	副主査 教 授 木下 博明		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】我が国の劇症肝炎の約半数は、原因不明であり、以前より劇症肝炎の病因となりうる未知の肝炎ウイルスの存在が推測されていた。最近になって、原因不明の輸血後肝炎の複数症例から新たなTTウイルス (TTV) が同定された。しかし、その臨床的意義については不明である。本研究では、劇症肝炎症例におけるTTVを検出し、その臨床的意義を検討した。

【方法】対象は、1983年7月から1995年5月までの13年間に大阪市立大学医学部附属病院で経験した劇症肝炎症例のうち、入院前に輸血や急性肝炎などの既往がなく、入院時の血清が保存されていた26症例とした。男女比は、12:14であり、各々の病因は、A型肝炎が1例、B型肝炎が8例、C型肝炎が3例、薬剤性が3例、原因不明 (non-A-G) が11例であった。また、26症例の予後は、10例が生存例、16例が死亡例であった。TTV DNAの検出は、nested PCR法により行った。また、対照として健康な献血者106例の血清中のTTVも検索した。

【成績】劇症肝炎症例26例中7例 (27%) でTTVが検出された。その内訳は、B型肝炎が8例中2例 (25%)、C型肝炎が3例中1例 (33%)、薬剤性が3例中2例 (67%)、原因不明 (non-A-G) が11例中2例 (18%) であった。男女別では、男性12例中5例 (42%)、女性14例中2例 (14%) であった。劇症肝炎の臨床病型別では、急性型9例中2例 (22%)、亜急性型17例中5例 (29%) が陽性を示した。予後については、TTV陽性例では7例全例で死亡、陰性例では19例中9例が死亡しており、両群間に有意差 ($p=0.0227$) を認めた。また、健康な献血者106例中29例 (27%) でTTVが検出された。

【結論】我々の検討では劇症肝炎26例中7例 (27%)、健康な献血者106例中29例 (27%) でTTVを検出した。両群間でTTVの陽性率に差は認められなかった。このため、劇症肝炎におけるTTウイルスの関与は低いと考えられるが、予後については悪化させることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

劇症肝炎は急性肝障害の発症後8週間以内に肝性脳症に至る疾患として定義されている。この劇症肝炎の原因の多くは肝炎ウイルスであり、次いで薬剤等の肝毒素が原因因子として上げられる。しかし、わが国では劇症肝炎の約半数は特定の原因因子が確定されておらず、A-G肝炎に起因しないと考えられ、病因となる未知の肝炎ウイルスの存在が推測されている。最近原因不明の輸血後肝炎の患者血清から新たにTT

virus (TTV)が発見されたので、この研究では劇症肝炎のリスクファクターを持たない症例についてTTVが原因か否かを詳しく調べ、その臨床的意義について検討した。輸血歴と急性肝炎の病歴がなく、黄疸または他の肝炎症状が出てから8週以内に血液凝固障害や肝性脳症の症状をおこしたことを指針として診断された劇症肝炎の26例の患者血清について、A, B, C, D, E, Gウイルスを各抗体、あるいはPCR法を用いて検出した。また、TTVはsemi-nested primerを用いPCR法により検出した。26例の劇症肝炎の患者血清中TTVの陽性は7例で27%であった。その内、A型肝炎が1例中0例(0%)、B型肝炎が8例中2例(25%)、C型肝炎が3例中1例(33%)、薬剤性肝炎が3例中2例(67%)、原因不明(non-A-G)が11例中2例(18%)であった。TTV陽性と陰性の症例において、臨床症状、臨床検査結果に差は見られなかった。しかし、死亡率はTTV陽性の7例は全員死亡したが、TTV陰性の場合は19例中9例が死亡しており、両者間に有意差($p=0.0227$)がみられた。TTVは健常人血清106例中29例で陽性であり(27%)、劇症肝炎患者との差はみられなかった。劇症肝炎患者と健常人のTTVはともにGenotype 1aが多く、両者の間にgenotypeの差はなかった。これらの結果はTTVが劇症肝炎のような重症の肝炎の原因とはならないが、予後を悪くすることに関与している可能性が考えられる。この論文はTTVと劇症肝炎との関係を明らかにし、劇症肝炎の原因究明の一助となると考えられる。よって、本研究者は博士の学位(医学)を授与するに値すると判断された。